

## 薬剤耐性菌を中心に

平 冨 洋 一<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup>長崎大学医学部附属病院検査部\*, <sup>2)</sup>同 第二内科

(平成 15 年 5 月 26 日受付・平成 15 年 6 月 30 日受理)

難治性尿路感染症の成立要因には、基礎疾患、体内挿入物とそれに伴う biofilm の形成などに加え、原因菌の薬剤耐性の問題が挙げられる。特に本来耐性傾向の強い緑膿菌が、抗緑膿菌製剤に耐性を獲得し多剤耐性化した場合、既存の抗菌薬はすべて無効である。その原因のひとつに、メタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ産生が挙げられる。多剤耐性緑膿菌やニューキノロン耐性菌は、泌尿器科領域のみならず全領域で重要な耐性菌で今後さらに問題となる可能性が高い。分子レベルでの薬剤耐性機構が明らかとなっている今日では、抗菌薬の開発と同時に耐性機構の阻害薬の開発も望まれる。

**Key words:** 尿路感染症, 薬剤耐性菌, メタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌, キノロン耐性菌

難治性尿路感染症の成立要因のひとつとして原因菌の抗菌薬耐性が挙げられる。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) が社会的な問題となって以来、診療分野を問わず薬剤耐性菌に対する関心が高まっている。細菌は人類の想像をはるかに超えた適応力を有しており、抗菌薬の開発使用の歴史は、同時に新しい薬剤耐性菌の出現の歴史となっている。1940 年代にペニシリンの臨床使用が開始された直後には、ペニシリナーゼ産生黄色ブドウ球菌が発見されている。さらにこのようなペニシリナーゼ産生黄色ブドウ球菌に対して、ペニシリナーゼに安定なメチシリンが合成されたが、その直後には MRSA の出現が報告されている。

泌尿器科領域における薬剤耐性淋菌、小児科や耳鼻科領域を含む呼吸器感染症におけるペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*) やペニシリン耐性インフルエンザ菌などは、外来患者で多い薬剤耐性菌の代表である。一方で、最近大きな問題となっているバンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci: VRE) やメタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌などは、院内感染として問題となる耐性菌である。当院ではいち早く VRE やメタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌の施設内調査を行ってきたが<sup>1)2)</sup>、現在のところ VRE は検出されていない。一方、メタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌については、世界初かつ最大規模の施設内調査<sup>2)</sup>を行っており、さらに最近、メタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ遺伝子 *bla<sub>IMP</sub>* 保有緑膿菌とこのような耐性遺伝子を保有しない通常の緑膿菌が検出された患者について、ケースコントロールスタディを行った<sup>3)</sup>。これらの成績を中心に概説する。

### I. 現在の医療環境と抗菌薬

ヒトが病原体に曝露された場合に感染が成立し発症するか、あるいは重症化するかは、基本的にヒトの抵抗力と病原体の毒力の力関係で規定される。これは古くから “host-parasite relationship” として知られており、現在

でも感染症の成立や病態を考える上で重要な概念である。このシンプルなヒト vs. 病原体の構図は抗菌薬の登場とともに、複雑となった。すなわち抗菌薬は感染患者に大きな治療効果をおよぼし、自然な抵抗力のみでは治療が望めなかった感染症のコントロールが可能となった。その一方で、抗菌薬の使用は患者に対しては常在菌への影響や、薬剤ならではの副反応など、少なからず負の影響をもたらした。さらに重要なことは、抗菌薬の開発使用により、新しい耐性菌や高度耐性菌が出現してきた点である。

さらに現在の医療では、インターフェロンや G-CSF 製剤などの免疫賦活化作用を有する薬剤の使用により、人工的に感染抵抗力を上昇させることができる程度可能となった一方で、ステロイド剤やその他の免疫抑制剤の使用による感染抵抗性の低下、さらにこれらを用いた臓器移植などは、感染症を考える上では宿主の抵抗力を低下させる大きな要因となっている。また、尿路カテーテル、血管内留置カテーテルをはじめとする体内挿入物はしばしば biofilm 形成の足場となり感染の長期化・難治化の重要な原因となっている。

実際に発症した感染症に対しては新しい抗菌薬の開発が必須で、現在では VRE をはじめとするグラム陽性球菌用の抗菌薬の開発がさかんであるが、抗 VRE 薬にも耐性菌が出現し、抗菌薬の開発と耐性菌の出現はいわゆる “いたちごっこ” を繰り返している。

### II. 難治性感染症の要因—緑膿菌を例に—

難治性感染症は種々の微生物によって起こるが、ここでは緑膿菌感染症を中心に考える。緑膿菌感染症を取り上げる理由は次の 3 点に要約される。①緑膿菌は黄色ブドウ球菌とともに分離頻度の高い細菌である、②緑膿菌は多彩な感染症の原因となる、③多剤耐性緑膿菌による感染症が問題となっている。

### 1. 多彩な緑膿菌感染症

緑膿菌は尿路、呼吸器、皮膚軟部組織、角膜、敗血症など全身の至る臓器に感染する。すなわち、感染の場が多彩である。また、呼吸器では終末期の肺炎、慢性気道感染症など、尿路でも敗血症を伴う腎盂腎炎、慢性持続性感染症など、病系も多彩である。

### 2. 多剤耐性緑膿菌感染症

緑膿菌はもともと薬剤抵抗性が強いが、抗緑膿菌活性の強いカルベペネム、アミノ配糖体、ニューキノロンの3系統に同時に耐性を示す多剤耐性緑膿菌が問題になっている。このような耐性菌に対しては、現存の抗菌薬では少なくとも単剤ではまったく治療効果が期待できず、かつグラム陰性桿菌感染症に対する抗菌薬の開発状況は低迷している。

緑膿菌の多剤耐性のメカニズムとしては、染色体性のセファロスポリナーゼに加え、プラスミド性のメタロβ-ラクタマーゼやアミノ配糖体不活化酵素、ニューキノロンの作用点の変化、外膜の透過性の変化、薬剤排出システムの活性化などが複数関与していると考えられる。

### 3. メタロβ-ラクタマーゼ産生菌感染症

メタロβ-ラクタマーゼは、緑膿菌をはじめとするブドウ糖非発酵菌やセラチアなどが産生する薬剤分解酵素で、酵素活性に亜鉛などの金属イオンが必要なことからこのように呼ばれ、セリンβ-ラクタマーゼであるペニシリナーゼやセファロスポリナーゼなどと区別される。メタロβ-ラクタマーゼは切り札的な抗菌薬であるカルバペネム系薬までも加水分解でき、既存のβ-ラクタマーゼ阻害剤が無効であることから、臨床的に危険な耐性メカニズムのひとつとして注目されている。

当院における施設内調査では、1991年にはすでに多

くの病棟からメタロβ-ラクタマーゼ産生緑膿菌が分離されている。緑膿菌検出例の減少傾向に対し、他のブドウ糖非発酵菌においてメタロβ-ラクタマーゼ産生菌が増加する傾向にある<sup>2,4)</sup>。 *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas stutzeri*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pickettii* などからメタロβ-ラクタマーゼ産生が確認されている。

最近、メタロβ-ラクタマーゼ産生緑膿菌が分離された69名の患者 (*bla*<sub>IMP</sub>陽性群)と、無作為に抽出したメタロβ-ラクタマーゼ非産生緑膿菌が分離された247名 (*bla*<sub>IMP</sub>陰性群)の入院患者のケースコントロールスタディを行った (Table 1)<sup>3)</sup>。長期入院、抗癌剤の全身投与、ステロイド剤の全身投与、尿路カテーテルの留置は*bla*<sub>IMP</sub>陽性群で有意に頻度が高く、リスクファクターと考えられた。また*bla*<sub>IMP</sub>陽性群では緑膿菌は尿路から分離される頻度が高かった。*bla*<sub>IMP</sub>陽性群の過半数が基礎疾患として悪性疾患を有し、約1/3が術後患者であったが、これは*bla*<sub>IMP</sub>陰性群でも同様で、両群で差は認められなかった。

緑膿菌が検出される以前に投与された抗菌薬を比較した結果、カルバペネム系薬を含むいずれの種類の抗菌薬でもその頻度に差が見られなかった。しかし、緑膿菌が検出されるまでの各抗菌薬の投与期間と総投与量を比較した結果、カルバペネム系薬などで*bla*<sub>IMP</sub>陽性群で有意に長期間、多量の抗菌薬が使用されていることが明らかとなった (Table 2)<sup>3)</sup>。

カルバペネム、フルオロキノロン、アミノ配糖体の3系統の抗菌薬に耐性を示す多剤耐性率を両群で比較したところ、*bla*<sub>IMP</sub>陽性菌の76.6%が多剤耐性菌であり、

Table 1. Key variables in cases (IMP-positive) and control (IMP-negative) patients<sup>3)</sup>

Variable	Cases (%)	Control (%)	Odds ratio (95% CI)	P
n	69	247		
Age, years*	53.0 ± 24.1 (0-87)	57.3 ± 22.9 (0-91)		NS
Male	39 (56.5)	157 (63.6)		NS
Malignant diseases	36 (52.2)	120 (48.6)	1.15 (0.67-1.97)	NS
Operation	24 (34.8)	82 (33.2)	1.01 (0.57-1.78)	NS
Antineoplastic agents	14 (20.3)	4 (1.6)	15.46 (4.90-48.79)	0.001
Steroids	12 (17.4)	12 (4.9)	4.12 (1.76-9.65)	0.001
Urinary catheter	17 (24.6)	35 (14.2)	1.98 (1.03-3.80)	0.04
IVH catheter	16 (23.2)	78 (31.6)	0.65 (0.35-1.21)	NS
Duration of hospitalization until pathogen isolation, days*	94.8 ± 122.4 (2-808)	52.3 ± 115.4 (0-579)		0.001
Source of isolates				
Respiratory samples	18 (26.1)	153 (61.9)	0.22 (0.12-0.39)	0.001
Urine samples	27 (39.1)	23 (9.3)	6.26 (3.28-11.95)	0.001
Abscess, pus, or wound samples	13 (18.8)	44 (17.8)	1.07 (0.54-2.13)	NS
Others	11 (15.9)	27 (10.9)	1.54 (0.72-3.29)	NS

Data is the number (%) patients unless otherwise indicated.

CI denotes confidence interval.

\*Data is expressed as means ± SD (range).

IVH: intravenous hyperalimentation, NS: not significant

Table 2. Duration of administration and total dose of antibiotics used prior to *Pseudomonas aeruginosa* isolation<sup>3)</sup>

Antibiotic	Duration of use (days)		P	Total administered dose (g)		P
	cases	control		cases	control	
<b>β-lactams</b>						
Penicillins	15.1 ± 12.7	6.1 ± 5.9	0.001	51.1 ± 45.3	14.6 ± 22.3	0.001
1st generation cepheims, e. g., cefazolin	5.0	6.6 ± 4.2	NS	20.0	12.5 ± 8.5	NS
2nd generation cepheims, e. g., cefotiam	7.5 ± 5.9	5.9 ± 5.8	0.07	25.6 ± 26.9	12.1 ± 12.0	0.002
3rd generation cepheims, e. g., ceftazidime	9.9 ± 11.2	8.8 ± 6.6	NS	24.4 ± 38.5	18.4 ± 15.2	NS
Monobactams	5.5 ± 2.1	1.5 ± 0.7	0.12	13.0 ± 1.4	2.5 ± 2.1	0.12
Carbapenems	12.8 ± 5.9	8.9 ± 7.3	0.016	14.1 ± 7.9	9.3 ± 8.5	0.006
Extended-spectrum β-lactams*	17.2 ± 16.3	10.9 ± 11.4	0.001	34.3 ± 51.8	18.8 ± 20.8	0.011
Any β-lactam	18.2 ± 16.6	12.1 ± 12.2	0.003	44.5 ± 46.8	21.5 ± 25.8	0.001
Tetracyclines	12.1 ± 8.7	4.7 ± 8.9	0.011	2.5 ± 1.6	0.9 ± 0.7	0.006

Data is expressed as means ± SD.

\*piperacillin, 2nd and 3rd generation cepheims, and carbapenems, NS: not significant

*bla*<sub>IMP</sub> 陰性菌における多剤耐性率 4.0% と比較してきわめて高かった<sup>3)</sup>。したがって、*bla*<sub>IMP</sub> 陽性菌の多くが、本来カルバペネムを含む β-ラクタム耐性のメカニズムであるメタロ β-ラクタマーゼ産生に加えて、他系統の薬剤にも耐性となるための複数の耐性メカニズムを獲得しており、既存の抗菌薬がすべて無効な例が多いことが明らかとなった。

#### 4. 緑膿菌の組織侵入性と薬剤排出システム

緑膿菌の薬剤排出 (efflux) システムは、抗菌薬や消毒薬など菌体側に不利な物質の排出システムとして知られており、これらのシステムの活性化は緑膿菌などの多剤耐性の一因として注目されている。これまでに、MexA-MexB-OprM, MexC-MexD-OprJ をはじめ 6 種類のシステムが報告されている。われわれは MDCK 細胞モノレイヤーシステムを用いて、緑膿菌のなかにサルモネラと同程度に組織侵入性を有する菌株が存在することを明らかとした<sup>5)</sup>。さらに MexA-MexB-OprM 欠損株では本来の組織侵入性が極度に低下していることを見出した<sup>6)</sup>。このことは緑膿菌の薬剤排出システムが組織侵入性を担う病原因子、あるいはその調節因子の菌体外への排出にも寄与している可能性を示唆している。

### III. ニューキノロン耐性の問題点

泌尿器科領域でキノロン耐性淋菌が大きな問題となっているのと同様に、呼吸器領域においてもキノロン耐性肺炎球菌の増加が危惧されている。新しいニューキノロン薬の多くが肺炎球菌に強い活性を有するレスピラトリーキノロンであり、米国などでは市中肺炎の第一選択薬としてニューキノロンが推奨されていることもあり、肺炎球菌性肺炎のニューキノロン薬による治療失敗例の報告が大きな注目を集めている<sup>7)</sup>。PROTEKT (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin) スタディーは、呼吸器病原菌を中心とした国際耐性菌サーベイランスのひとつである。1999~2000 年のシーズンの PROTEKT スタデ

ィーの成績<sup>8)</sup>では、肺炎球菌のレボフロキサシン耐性率は日本国内で 1.3% であった。しかし、香港では 14.3% と驚異的な耐性率を示し、国内での増加も懸念されている。

### IV. 考 察

薬剤耐性菌は尿路感染およびその他の感染症における難治化の大きな要因である。緑膿菌感染症に対しては、一部のセフェム系薬、カルバペネム系薬、フルオロキノロン系薬、アミノ配糖体系薬が使用されるが、これらのすべてに耐性を示す場合、既存の抗菌薬ではまったく治療効果が期待できない。メタロ β-ラクタマーゼは β-ラクタム薬耐性のメカニズムであるにもかかわらず、メタロ β-ラクタマーゼ産生緑膿菌の大部分が多剤耐性菌であり、同時にその他の耐性メカニズムを獲得していることが明らかとなった。MRSA や VRE をターゲットに次々と新しい抗菌薬が開発されているのに対し、メタロ β-ラクタマーゼを産生する多剤耐性グラム陰性桿菌に対しては臨床上有効な薬剤は皆無である。このような多剤耐性グラム陰性桿菌による病院感染はきわめて危険であるため、早期診断による拡散防止がきわめて大切である。

新しい耐性菌による感染症の治療には新しい抗菌薬の開発が必須であるが、個々の耐性メカニズムが分子レベルで解明されてきている今日では、抗菌薬の開発と同時に耐性メカニズムの阻害剤の開発も必要と考えられる。この点はすでに国内に広がっているニューキノロン耐性菌やメタロ β-ラクタマーゼ産生菌についても同様である。緑膿菌の薬剤排出システムが病原因子の排出にも関与していることから、薬剤排出システム阻害剤は同時に病原性を低下させる可能性をもっていると考えられる。また、メタロ β-ラクタマーゼ阻害剤の開発は必須でありカルバペネム系薬を開発、市販した製薬企業には特に期待したい。

また診療科を問わず病院全体の問題となる耐性菌を念

頭に抗菌薬コントロールを行う場合は、領域ごとのガイドラインのみでは限界があり、病院全体、あるいは国家的な戦略が必要となると考えられる。

さらに耐性菌の定着阻止を目的としたワクチンや、感染しても本来の病原性を発揮できないようにする病原因子ワクチンや病原性の調節因子の阻害薬など、抗菌薬以外の抗感染症薬の開発が必要と考えられる。

#### 謝 辞

最後に発表の機会を与えていただきました、第91回日本泌尿器学会総会会長、徳島大学医学部泌尿器科学の香川 征教授、座長の産業医科大学泌尿器科の松本哲朗教授にあらためて深謝いたします。

#### 文 献

- 1) Hirakata Y, Yamaguchi T, Izumikawa K, et al.: In vitro susceptibility studies and detection of vancomycin resistance genes in clinical isolates of enterococci in Nagasaki, Japan. *Epidemiol Infect* 119: 175~181, 1997
- 2) Hirakata Y, Izumikawa K, Yamaguchi T, et al.: Rapid detection and evaluation of clinical characteristics of emerging multiple-drug-resistant gram-negative rods carrying the metallo- $\beta$ -lactamase gene *bla<sub>IMP</sub>*. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 2006~2011, 1988
- 3) Hirakata Y, Yamaguchi T, Nakano M, et al.: Clinical and bacteriological characteristics of IMP type metallo- $\beta$ -lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 36: 26~32, 2003
- 4) 平潟洋一: 抗菌活性からみた抗菌薬の選択と使い方 (耐性菌感染症を含めて)。*Mebio* 17: 30~41, 2000
- 5) Hirakata Y, Finlay B B, Simpson D A, et al.: Penetration of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* through MDCK epithelial cell monolayers. *J Infect Dis* 181: 765~769, 2000
- 6) Hirakata Y, Srikumar R, Poole K, et al.: Multidrug efflux systems play an important role in the invasiveness of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Exp Med* 196: 97~108, 2002
- 7) Davidson R, Cavalcanti R, Brunton J L, et al.: Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 346: 747~750, 2002
- 8) Felmingham D, Reinert R R, Hirakata Y, et al.: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 50: S 25~37, 2002

## A view on antibiotic-resistant bacteria

Yoichi Hirakata<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Laboratory Medicine and <sup>2</sup>Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan

In intractable urinary tract infections, antibiotic-resistant bacteria play an important role in addition to the underlying diseases, medical devices such as urinary tract catheters, and biofilm formation. Multidrug-resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa* resistant to carbapenem, aminoglycoside, and new quinolone commonly used as antipseudomonal antibiotics cannot be treated successfully with existing antibiotics. Production of metallo- $\beta$ -lactamases is one mechanism in MDR of *P. aeruginosa*. MDR *P. aeruginosa* and fluoroquinolone-resistant bacteria are clinical concerns in urology and all other medical fields. Since the molecular mechanisms in antibiotic resistance have been identified, resistance inhibitors are in urgent need of development, as well as new antibiotics.